

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.**

(19) Országkód:

HU



MAGYAR  
KÖZTÁRSASÁG

ORSZÁGOS  
TALÁLMÁNYI  
HIVATAL

# SZABADALMI LEÍRÁS

SZOLGÁLATI TALÁLMÁNY

(21) A bejelentés száma: 5644/89  
(22) A bejelentés napja: 1989. 11. 02.

(40) A közzététel napja: 1991. 11. 28.  
(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi  
Közlönyben: 1993. 03. 29. SZKV 93/03

(11) Lajstromszám:

207 324 B

(51) Int. Cl.<sup>5</sup>

C 07 D 491/056

(72) Feltalálók:

dr. Hosztafi Sándor, Monostorpályi (HU)  
Marton János, Tiszavasvári (HU)

(73) Szabadalmaz:

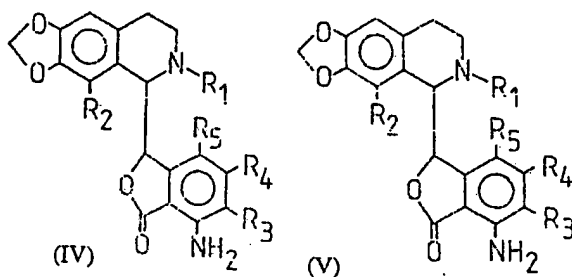
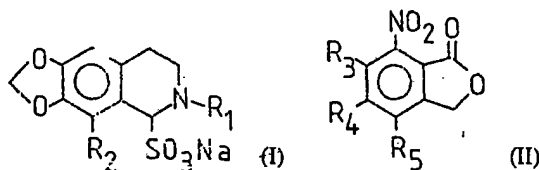
ALKALOIDA Vegyészeti Gyár,  
Tiszavasvári (HU)

(54) Új eljárás farmakológiai aktivitással rendelkező amino-ftalid-izokinolinok és sóik előállítására

(57) KIVONAT

A találmány tárgya eljárás az (V) általános képlettel jellemezhető, allergiaellenes hatású amino-ftalid-izokinolinok és sóik előállítására – ahol  $R_1$  metil-, vagy etil-csoport,  $R_2$  metoxi-csoport,  $R_3-R_4-R_5$  = metoxi- vagy etoxi-csoport és mindig azonosak –, amely szerint az (I) általános képletű izokinolin-szulfonsavas-nátriumsót valamely alifás alkoholban egy trialkoxi-nitroftaliddal reagáltatva (alká-

li-karbonát jelenlétében) nyerik a (III) általános képlettel jellemezhető nitro-ftalid-izokinolinokat, majd ezeket alifás alkoholokban Raney-Ni katalizátor jelenlétében hidrazinhidráttal vagy egy alifás alkohol és egy gyűrűs éter elegyben palládiumszén katalizátor jelenlétében ammónium-formiáttal redukálják. A kapott (IV) általános képletű amino-ftalid-izokinolinokat epimerizálják és kívánt esetben sóvá alakítják.



A találmány tárgya új eljárás farmakológiailag aktív amino-ftalid-izokinolinok és sóik előállítására.

Találmányunk az (V) általános képletű amino-ftalid-izokinolinok előállítására vonatkozik, ahol  $R_1$  metil-, etil-,  $R_2$  metoxi-csoport,  $R_3 = R_4 = R_5 =$  metoxi- vagy etoxi-csoport és a három mindig azonos. A találmány szerinti eljárás az (V) általános képlettel jellemezhető vegyületek IRS-3'RS epimerjeinek előállítására vonatkozik.

A találmány vonatkozik az (V) általános képletű vegyületek szerves savakkal (mint HCl, HBr, HI,  $H_2SO_4$ ,  $HNO_3$ ,  $H_3PO_4$ ) alkotott sóira, illetve szerves savakkal (mint ecetsav, fumársav, citromsav, benzoésav, borkősav, maleinsav, tejsav) alkotott sóira is. Az (V) általános képletű amino-ftalid-izokinolin-származékokat és ezek sóit a gyógyászatban allergiaellenes készítmények hatóanyagaként használják. Hatásuk azon alapul, hogy gátolják a hisztidin-dekarboxiláz enzimét, amely katalizálja a hisztidin-hisztamin-átalakulást. [Arzneimittel-Forschung/Drug. Res. 20, (10) 1490–1496 (1970); Arzneimittel-Forschung/Drug. Res. 36, (5) 822–825 (1986).] Újabb vizsgálatok rámutattak az amino-ftalid-izokinolinok hepatoprotektív aktivitására. [Yuasa, S.; et. al. Nichiyakurishi 1985, 85: 249; Umezu, K.; et. al.: Folia Pharmacol Jap. 1985, 85: 185–192.]

#### Nitro-ftalid-izokinolinok előállítása:

A (III) általános képletű nitro-ftalid-izokinolinok előállítása (II) általános képletű trialkoxi-nitroftalidokból az (I) általános képletű vegyületekkel való reagáltatás révén tipikus Robinson-kondenzáció. Ilyen típusú reakciót először Robinson és Hope valósítottak meg. [E. Hope and. R. Robinson: J. Chem. Soc. 105, 2085 (1914)], amikor a kotarnin és a nitro-meconin kondenzációját vizsgálva közel kvantitatív hozammal nyertek  $\alpha$ -nitro-gnoscopint.

A kondenzáció során a (III) általános képlettel jellemezhető vegyület IRS-3'RS (A-mer) és IRS-3'SR (B-mer) epimerjei egyaránt keletkeznek.

A reakciót általában alifás alkoholokban – metanol, etanol, propanol, butanol – végzik 40–80 °C közötti hőmérsékleten, a reakcióidő 1–3 óra. Metanolban 60 °C-on 2 óra alatt jó termeléssel nyerhető az A- és B-mer elegye (EP 152 090), a termelés növelhető a reakcióelegy 10 órás forralásával (EP 0 201 359) etanolban, vízelvonó szerként  $Na_2SO_4$ -ot alkalmazva,  $N_2$  atmoszféra alatt 3 napos forralással szintén megoldották a nitro-ftalid-izokinolinok előállítását (Brit. 873, 935; Ger. Offen 1 206 909; Fr. 1, 295, 309 CA. 57. 16 576b). A reakció lejtátszódik a trialkoxi-nitroftalidok és a (I) általános képlettel jellemzett vegyület kvaterner metojodidjának metanolban,  $K_2CO_3$  jelenlétében végzett melegítése révén is (EP 0 028 279).

A kondenzációs reakció során a kotarnint, ill. a megfelelő izokinolin-származékot 0,8–1,2-szeres, célszerűen 0,9–1,0-szeres mólarányban alkalmazzák a trialkoxi-nitroftalidokra vonatkoztatva. A reakció körülményei: magas hőfokon a kotarnin bomlik; alacsony hőfokon a reakciósebesség értéke kicsi; hosszabb reakcióidő esetén a termékben az A-mer aránya növekszik; de kisebb lesz a hozam.

#### Amino-ftalid-izokinolinok előállítása:

A (III) általános képletű nitro-ftalid-izokinolinokból különféle redukciós módszerekkel előállíthatók a (IV) általános képlettel jellemezhető amino-ftalid-izokinolin-származékok. A redukció megvalósítható:  $SnCl_2 \cdot 2H_2O$ /cc HCl-al ecetsavban (Brit. 873, 935; Ger. Offen 1 206 909; Fr. 1, 295, 309 CA. 57. 16 576b); acetonban  $Sn/HCl$ -al 35 °C-on (EP 152 090; US-4 684 732; EP 0 201 359; JP 5 944 382); metanolban  $NaBH_4$ -el  $CuSO_4$  jelenlétében, (EP 0 161 499), metanol és 1 N NaOH elegyében  $CuSO_4$  jelenlétében,  $NaBH_4$ -el, (JP 61 229 880); fém-borohidridekkel metanolban az Ib vagy a VIII. oszlop származékai jelenlétében, (JP 61 233 685 CA. 106. 84 933z; JP 61 186 388 CA. 106. 18 521n; JP 61, 152, 686 CA. 106. 18 381s);  $NaBH_2S_3$ , ill.  $LiBH_4$ -el (JP 61 186 388 CA. 106. 18 521n); katalitikus hidrogénezéssel etanolban Raney-Ni katalizátorral 65 °C-on és 10 bar nyomáson.

#### Epimerizáció:

Célja, hogy a redukció során nyert (IV) általános képletű amino-ftalid-izokinolinokból, amelyek az A-mer és B-mer elegyei, a számunkra hasznos, farmakológiailag aktív A-mer nyerjük (V). Az A-mer és B-mer elegyet alifás alkoholokban alkáli-hidroxidokkal kezelve az epimerizáció 2–20 óra alatt végbemegy. Alifás alkoholokként metanol, etanol, propanol vagy butanol használnak, az epimerizációt általában NaOH-al vagy KOH-al végzik.

Az alkáli-hidroxidot 2–5 tömeg%-ban alkalmazzák az amino-ftalid-izokinolinra vonatkoztatva, (EP 0 161 499; EP 152 090; EP 0 201 359, JP 61 233 685 CA. 106. 84 933z; JP 61 229 880 CA. 106. 84 932y). A reakcióelegy hőfokát 50–80 °C között tartják. Ezt túllépni nem célszerű, mert magasabb hőfokon a bomlási reakciók kerülnek előtérbe. Az alifás alkoholt 3–20-szoros mennyiségben alkalmazzák az amino-ftalid-izokinolinok tömegére vonatkoztatva.

Az eddigi módszerek hátrányai: a kondenzációs sebesség növelése érdekében a hőmérséklet emelése a kiindulási anyag bomlását is gyorsítja, ezért a kitermelés csökken, bár a magasabb hőmérséklet kedvez a farmakológiailag hatásos A epimer keletkezésének. A hatás eredőjeként az A epimerre nézve össztömegében csökken a kihozatal. A redukciós lépés eddig ismert redukáló szereit drágák (bórvegyületek), az ónos redukció optimális hőmérsékletének és oldószerének megválasztása megoldott, bár így is lassú. Az eddig ismert redukáló szerek további hátránya, hogy olyan fém-maradvánnyal is szennyezik a terméket, amelynek eltávolítására a terméket tisztítani kell. A katalitikus hidrogénezés is fémszennyeződést visz be, amelyről a felhasználás során meg kell tisztítani a terméket. A naszcensz hidrogén redukció nem szelektív, ami a kitermelést rontja. A katalitikus hidrogénezés szelektív ugyan, de 10 bar nyomáson és 85 °C-on játszódik le.

A találmányunk szerinti eljárás azon az egyik felismerésen alapul, hogy a hidrokotarnin-1-szulfonsavas-nátrium, illetve a megfelelő izokinolin-származék szulfonsavas-nátriúmsója a trialkoxi-nitroftalidokkal közvetlenül vihető kondenzációs reakcióba. A kotarnin

tisztítását üzemi méretekben a hidrokotarnin-1-szulfonsavas-nátriumon keresztül végzik, [Beke Dénes, Martosné Bárczai Marietta: Magyar Kémiai Folyóirat 62. (5) 159–162 (1956)]. A kotarnin raktározását is ezen só formájában oldják meg, elkerülve így a kotarnin-bázis bomlását. A kondenzációs reakciót alifás alkoholokban végezzük, 50–100 °C közötti hőmérsékleten, célszerűen 70–80 °C közötti hőmérsékleten. Az alkalmazható alifás alkoholok: metanol, etanol, propanol, butanol. A reakciót egy alkálifém-karbonát jelenlétében –  $K_2CO_3$  vagy  $Na_2CO_3$  – végezzük.

A trialkoxi-nitroftalid és a hidrokotarnin-1-szulfonsavas-nátrium mólaránya 1:0,8–1,2 célszerűen 1:0,9–1,00.

Az alifás alkoholt általában 15–30, célszerűen 20–25-szörös mennyiségben alkalmazzuk a hidrokotarnin-1-szulfonsavas-nátrium tömegére vonatkoztatva.

A (III) általános képlettel jellemezhető nitro-ftalidizokinolinokból a (IV) általános képletű amino-ftalidizokinolinok előállítását megoldottuk alifás alkoholokban Raney-Ni katalizátor jelenlétében hidrazinhidráttal, ill. alifás alkoholokban Pd/C katalizátor jelenlétében ammónium-formiáttal. Ez utóbbi esetben az oldhatósági viszonyok javítására gyűrűs étert alkalmaztunk. E két redukciós módszer előnye a hagyományosan alkalmazott módszerekkel szemben az, hogy a termékben nincsenek jelen a fémszennyeződések, amelyek az előzőleg bemutatott módszerek nagy részénél előfordulnak. További előnye a találmányunk szerinti eljárásnak az, hogy a redukció igen rövid idő alatt lejártszódik. A Raney-Ni-hidrazinhidrátos módszernél 15–20 perc alatt, a Pd/C-ammónium-formiátos módszerrel 1 óra alatt.

Az epimerizáció a hagyományos lúgos kezeléssel mind a kondenzáció, mind a redukció után végrehajtható.

Találmányunkat a továbbiakban példákkal szemléltetjük anélkül, hogy azokat a példákra korlátoznánk.

Az olvadáspontokat Koffler-készüléken határoztuk meg, az adatok nem korrigáltak. A vegyületek tisztaságát vékonyréteg-kromatográfiásan vizsgáltuk. A vizsgálatokhoz Merck 5554 szilikagél 60  $F_{254}$  fóliákat használtunk. Futtatószerek: benzol–metanol: 8–2; kloroform–metanol: 9–1; kloroform–aceton–diethylamin: 5–4–1 (V/V). A PMR felvételek BRUKER W200SY 200 MHz-es készüléken készültek. A kémiai eltolódásokat ppm-egységben adjuk meg. A tömegspektrumok VG–7035 (GC–MS–DS) készüléken, elektronütközéses ionizációs módszerrel készültek. A tömegszámok után zárójelben a relatív intenzitások szerepelnek.

#### Példák:

1. 2-metil-6,7-metiléndioxi-8-metoxi-1-[4,5,6-trietoxi-7-nitro-ftalidil-(3)]-1,2,3,4-tetrahidroizokinolin

5 g 7-nitro-4,5,6-trietoxi-ftalidot (16 mmól), 5,2 g hidrokotarnin-1-szulfonsavas-nátriumot (16 mmól) és 2,65 g kálium-karbonátot 160 ml metanolban 80 °C-os olajfürdőn 4 órát kevertetünk. Az oldatot hagyjuk lehűlni, majd 96 ml desztillált vizet adunk be. A kivált anyagot szűrjük, kevés hideg metanollal mossuk. Kitermelés: 5,28 g (62%), Op. 149–150 °C.

$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ ): 1,29–1,67 m ( $CH_3CH_2O$ -4,5,6;

9H); 2,08 s (N- $CH_3$ ; 3H); 2,32–3,08 m (3,4-helyze-

tű  $-CH_2$ ; 4H); 4,09 s ( $-OCH_3$ ; 3H); 4,02–4,47 m (4,5,6-helyzetű  $CH_3CH_2O$ -; 6H); 4,53 d (1-helyze-

tű  $-CH$ -; 1H); 5,67 d (3-helyzetű  $-CH$ -; 1H); 5,89 dd ( $-OCH_2O$ -; 2H); 6,47 s (5-helyzetű  $-CH$ -; 1H).

MS (EI–70eV) m/e 530 ( $M^+$ ; 6); 137 (100)

2. 2-metil-6,7-metiléndioxi-8-metoxi-1-[4,5,6-trietoxi-7-nitro-ftalidil-(3)]-1,2,3,4-tetrahidroizokinolin

4,30 g 7-nitro-4,5,6-trietoxi-ftalidot (16 mmól), 5,2 g hidrokotarnin-1-szulfonsavas-nátriumot (16 mmól) és 2,65 g kálium-karbonátot 160 ml metanolban 80 °C-on 4 órát kevertetünk.

A reakcióelegy feldolgozása azonos az 1. példában leírtakkal. Kitermelés: 4,45 g (57%); Op. 191 °C.

$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ ): 2,12 s (N- $CH_3$ ; 3H); 2,38–3,10 m

(3,4-helyzetű  $-CH_2$ -; 4H); 4,00 s ( $-OCH_3$ ; 3H); 4,03 s ( $-OCH_3$ ; 3H); 4,10 s ( $-OCH_3$ ; 3H); 4,14 s ( $-OCH_3$ ; 3H); 4,48 d (1- $CH$ ; 1H); 5,72 d (3- $CH$ ;

1H); 5,92 dd ( $OCH_2O$ -; 2H); 6,47 s (5- $CH$ ; 1H);

MS (EI–70eV) m/e 488 ( $M^+$ ; 12); 269 (100)

3. 2-metil-6,7-metiléndioxi-8-metoxi-1-[4,5,6-trietoxi-7-amino-ftalidil-(3)]-1,2,3,4-tetrahidroizokinolin

4,24 g 2-metil-6,7-metiléndioxi-8-metoxi-1-[4,5,6-trietoxi-7-nitro-ftalidil-(3)]-1,2,3,4-tetrahidroizokinolint (8 mmól) hozzáadunk 0,424 g Raney-Ni-t tartalmazó 95 ml metanolhoz. Jeges vizes hűtés közben becssepetjük 1,95 ml hidrazinhidrát (40 mmól) 95 ml metanolos oldatát. A beadagolás befejezése után a reakcióelegyet 15–20 percen keresztül forraljuk. A rendszerből a katalizátort forrón kiszűrjük, kevés metanollal mossuk. Az oldatot 2–3 órán át mélyhűtőben tartjuk. A kivált kristályos anyagot szűrjük. Kitermelés: 3,16 g (79%); Op. 182–183 °C.

$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ ): 1,33–1,52 m (4,5,6-helyzetű

$CH_3CH_2O$ ; 9H); 2,14 s (N- $CH_3$ ; 3H); 2,34–3,13 m

(3,4-helyzetű  $-CH_2$ -; 4H); 4,08 s ( $-OCH_3$ ; 3H); 3,96–4,36 m (4,5,6-helyzetű  $CH_3CH_2O$ -; 6H); 4,54 d (1- $CH$ ; 1H); 5,04 s ( $-NH_2$ ; 2H); 5,60 d (3-

CH; 1H); 5,90 dd ( $-OCH_2O$ -; 2H); 6,37 s (5- $CH$ ; 1H);

MS (EI–70eV) m/e 500 ( $M^+$ ; 2); 220 (100)

4. 2-metil-6,7-metiléndioxi-8-metoxi-1-[4,5,6-trietoxi-7-amino-ftalidil-(3)]-1,2,3,4-tetrahidroizokinolin

3,90 g 2-metil-6,7-metiléndioxi-8-metoxi-1-[4,5,6-

trimetoxi-7-nitro-ftalidil-(3))-1,2,3,4-tetrahydroizokino-  
lint (8 mmól) hozzáadunk 0,39 g Raney Ni-t tartalma-  
zó 95 ml metanolhoz. Jeges vizes hűtés közben becse-  
pegtetjük 1,95 ml hidrazinhidrát (40 mmól) 95 ml me-  
tanolos oldatát. A beadagolás befejezése után a  
reakcióelegyet 15–20 percig forraljuk. A feldolgozás  
azonos a 3. példában leírtakkal.

Kitermelés: 3,07 g (84%); Op. 192–193 °C.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 2,18 s (N-CH<sub>3</sub>; 3H); 2,41–3,18 m

(3,4-helyzetű -CH<sub>2</sub>-; 4H); 3,86 s (-OCH<sub>3</sub>; 3H);  
3,94 s (-OCH<sub>3</sub>; 3H); 4,00 s (-OCH<sub>3</sub>; 3H); 4,10 s  
(-OCH<sub>3</sub>; 3H); 4,54 d (1-CH; 1H); 5,07 s (-NH<sub>2</sub>;

2H); 5,66 d (3-CH; 1H); 5,92 dd (-OCH<sub>2</sub>O-; 2H);

6,36 s (5-CH; 1H);

MS (EI-70eV) m/e 458 (M<sup>+</sup>; 15); 238 (100)

5. 2-metil-6,7-metiléndioxi-8-metoxi-1-[4,5,6-tri-  
etoxi-7-amino-ftalidil-(3))-1,2,3,4-tetrahid-  
roizokinolin

2,65 g 2-metil-6,7-metiléndioxi-8-metoxi-1-[4,5,6-  
trietoxi-7-nitro-ftalidil-(3))-1,2,3,4-tetrahydroizokinolin  
(5 mmól) 20 ml szárított tetrahydrofurános oldatát ho-  
záadjuk 0,265 g Pd/C és 20 ml absz. metanol szuszpen-  
ziójához. Inert atmoszféra alatt (N<sub>2</sub>) több részletben  
beadagolunk 1,57 g jól elporított vízmentes ammóni-  
umformiátot (25 mmól). A reakcióelegyet 35 °C-on ke-  
vertetjük egy órán át. A reakcióelegyből a katalizátort  
kiszűrjük, a szűrletet csökkentett nyomáson szárazra  
pároljuk. A maradékhoz 25 ml desztillált vizet adunk, a  
terméket 3×10 ml kloroformmal extraháljuk, a kloro-  
formos oldatot Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> fölött szárítjuk, bepároljuk  
csökkentett nyomáson. A kapott világossárga olajat  
5 ml metanollal eldörzsöljük. A terméket szűrjük. Ki-  
termelés: 1,5 g (60%); Op. 183 °C.

6. 2-etil-6,7-metiléndioxi-8-metoxi-1-[4,5,6-tri-  
etoxi-7-nitro-ftalidil-(3))-1,2,3,4-tetrahidrokinolin

5,0 g 7-nitro-trietoxi-ftalidot (16 mmól), 5,4 g 2-  
etil-6,7-metiléndioxi-8-metoxi-1-szulfonsavas-nátriu-  
mot (16 mmól) és 2,65 g kálium-karbonátot 160 ml  
metanolban 80 °C-os olajfürdőn 4 órát kevertetünk. Az  
oldatot bepároljuk, 100 ml desztillált vízben szuszpen-  
dáljuk, kloroformmal extraháljuk. A kloroformot csök-  
kentett nyomáson desztilláljuk. A maradék 7,2 g sárga  
olaj. Kitermelés: 7,2 g (82%).

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1,10–1,20 m (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>N; 3H);

1,32–1,60 m (4,5,6-helyzetű -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-; 9H);  
2,28–3,15 m (3,4-helyzetű -CH<sub>2</sub>; 4H); 4,12 s  
(-OCH<sub>3</sub>; 3H); 4,00–4,38 m (4,5,6-helyzetű  
-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-; 6H); 4,50 d (1-CH; 1H); 5,69 d (3-CH;

1H); 5,87 dd (-OCH<sub>2</sub>O-; 2H); 6,49 s (5-CH; 1H);

MS (EI-70eV) m/e 544 (M<sup>+</sup>; 3); 137 (100)

7. 2-etil-6,7-metiléndioxi-8-metoxi-1-[4,5,6-trietoxi-  
7-amino-ftalidil-(3))-1,2,3,4-tetrahydroizokinolin

4,35 g 2-etil-6,7-metiléndioxi-8-metoxi-1-[4,5,6-  
trietoxi-7-nitro-ftalidil-(3))-1,2,3,4-tetrahydroizokino-  
lint (8 mmól) hozzáadunk 0,424 g Raney-Ni-t tartal-  
mazó 95 ml metanolhoz.

Jeges vizes hűtés közben becsepegtetünk 1,95 ml  
hidrazinhidrát (40 mmól) 95 ml metanolos oldatát. A  
feldolgozás azonos a 3. példában leírtakkal. Kiterme-  
lés: 3,5 g (85%); Op.: 157–159 °C.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1,15–1,22 m (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>N; 3H);

1,35–1,48 m (4,5,6-helyzetű -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-; 9H);  
2,28–3,05 m (3,4-helyzetű -CH<sub>2</sub>-; 4H); 4,10 s  
(-OCH<sub>3</sub>; 3H); 3,80–4,15 m (4,5,6-helyzetű  
-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-; 6H); 4,50 d (1-CH; 1H); 5,0 s (-NH<sub>2</sub>;

2H); 5,60 d (3-CH; 1H); 5,94 dd (-OCH<sub>2</sub>; 2H);

6,45 s (5-CH; 1H).

MS (EI-70eV) m/e 514 (M<sup>+</sup>; 4); 200 (100)

8. 2-metil-6,7-metiléndioxi-8-metoxi-1-[4,5,6-  
trietoxi-7-nitro-ftalidil-(3))-1,2,3,4-tetrahid-  
roizokinolin (1RS-3'SR) epimerizációja

3,9 g 2-metil-6,7-metiléndioxi-8-metoxi-1-[4,5,6-  
trietoxi-7-nitro-ftalidil-(3))-1,2,3,4-tetrahydroizokinolin  
[1RS-3'SR; Op.: 147–150 °C; Rf = 0,29 benzol-meta-  
nol 8:2 (v/v)], 0,90 g NaOH és 40 ml metanol elegyét  
60 °C-on 6 órán át kevertetjük. Hűtjük, szűrjük, 3,7 g  
(94%) terméket nyerünk, amely az 1RS-3'RS epimer.  
Op.: 146–149 °C, Rf = 0,66 [benzol-metanol 8:2  
(v/v)]

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1,3–1,5 m (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>O-; 9H);

2,08 s (N-CH<sub>3</sub>; 3H); 2,3–3,1 m (3,4-helyzetű  
-CH<sub>2</sub>-; 4H); 4,10 s (-OCH<sub>3</sub>; 3H); 4,1–4,4 m  
(-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-; 6H); 4,53 d (1-CH; 1H); 5,66 d (3-

CH-; 1H); 5,66 dd (-OCH<sub>2</sub>O-; 2H); 6,32 s (5-

CH-; 1H).

MS (EI-70eV) m/e 530 (M<sup>+</sup>; 3); 220 (100)

9. 2-metil-6,7-metiléndioxi-8-metoxi-1-[4,5,6-trietoxi-  
7-amino-ftalidil-(3))-1,2,3,4-tetrahydroizokinolin  
(1RS-3'SR) epimerizációja

1,86 g 2-metil-6,7-metiléndioxi-8-metoxi-1-[4,5,6-  
trietoxi-7-amino-ftalidil-(3))-1,2,3,4-tetrahydroizokino-  
lin [1RS-3'SR; Op.: 96–97 °C; CRF = 0,35 benzol-met-  
anol 8:2 (v/v)], 0,45 g NaOH és 20 ml metanol ele-  
gyét 60 °C-on 8 órán át kevertetjük. Hűtjük, szűrjük.

Op.: 184–185 °C, Rf. = 0,62 (benzol–metanol 8 : 2 v/v).  
A nyert termék 1,69 g (90%), az 1RS–3'RS epimer.

<sup>1</sup>H–NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1,30–1,50 m (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>O–; 9H);

2,3–3,1 m (3,4-helyzetű –CH<sub>2</sub>; 4H); 2,15 s (NCH<sub>3</sub>;

3H); 3,9–4,3 m (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>O–; 6H); 4,05 s (–OCH<sub>3</sub>;  
3H); 4,54 d (1–CH; 1H); 5,58 d (3–CH; 1H);

||

||

5,82 dd (–OCH<sub>2</sub>O–; 2H); 5,05 s (–NH<sub>2</sub>; 2H)  
MS (EI–70eV) m/e 500 (M<sup>+</sup>; 2); 220 (100)

#### SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás az (V) általános képlettel jellemezhető amino-ftalid-izokinolinok előállítására – ahol R<sub>1</sub> jelentése metil- vagy etilcsoport, R<sub>2</sub> jelentése metoxycsoport, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> jelentése metoxi- vagy etoxycsoport és mind a három mindig azonos jelentésű – a (III) általános képletű vegyületek redukciója útján, *azzal jellemezve*, hogy a (III) általános képletű vegyület előállításához egy (I) általános képletű – a képletben R<sub>1</sub> és R<sub>2</sub> jelentése a fenti – izokinolin-származékot alkalmazunk kiindulási anyagként, melyet valamely alifás alkoholban egy trialkoxi-nitroftaliddal reagáltunk, majd ezt követően a kapott (III) általános képlettel jellemezhető nitro-ftalid-izokinolint

a) alifás alkoholban Raney-Ni-katalizátor jelenlétében hidrazinhidráttal forralva, vagy

b) egy alifás alkohol és gyűrűs éter elegyében palládium-szén-katalizátor jelenlétében ammónium-formiáttal redukáljuk és a kapott (IV) általános képletű amino-ftalid-izokinolinokat epimerizáljuk és kívánt esetben sóvá alakítjuk.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a (II) általános képletű trialkoxi-nitroftalidokat –

ahol R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> és R<sub>5</sub> jelentése a fenti – (I) általános képletű – ahol R<sub>1</sub> és R<sub>2</sub> jelentése a fenti – izokinolin származékokkal 1:0,8–1,2 célszerűen 1:0,9–1,00 mólarányban reagáltatjuk alifás alkoholokban alkáli karbonátok jelenlétében.

3. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a kondenzációs reakciót 50–100 °C-on, célszerűen 70–80 °C-on hajtjuk végre.

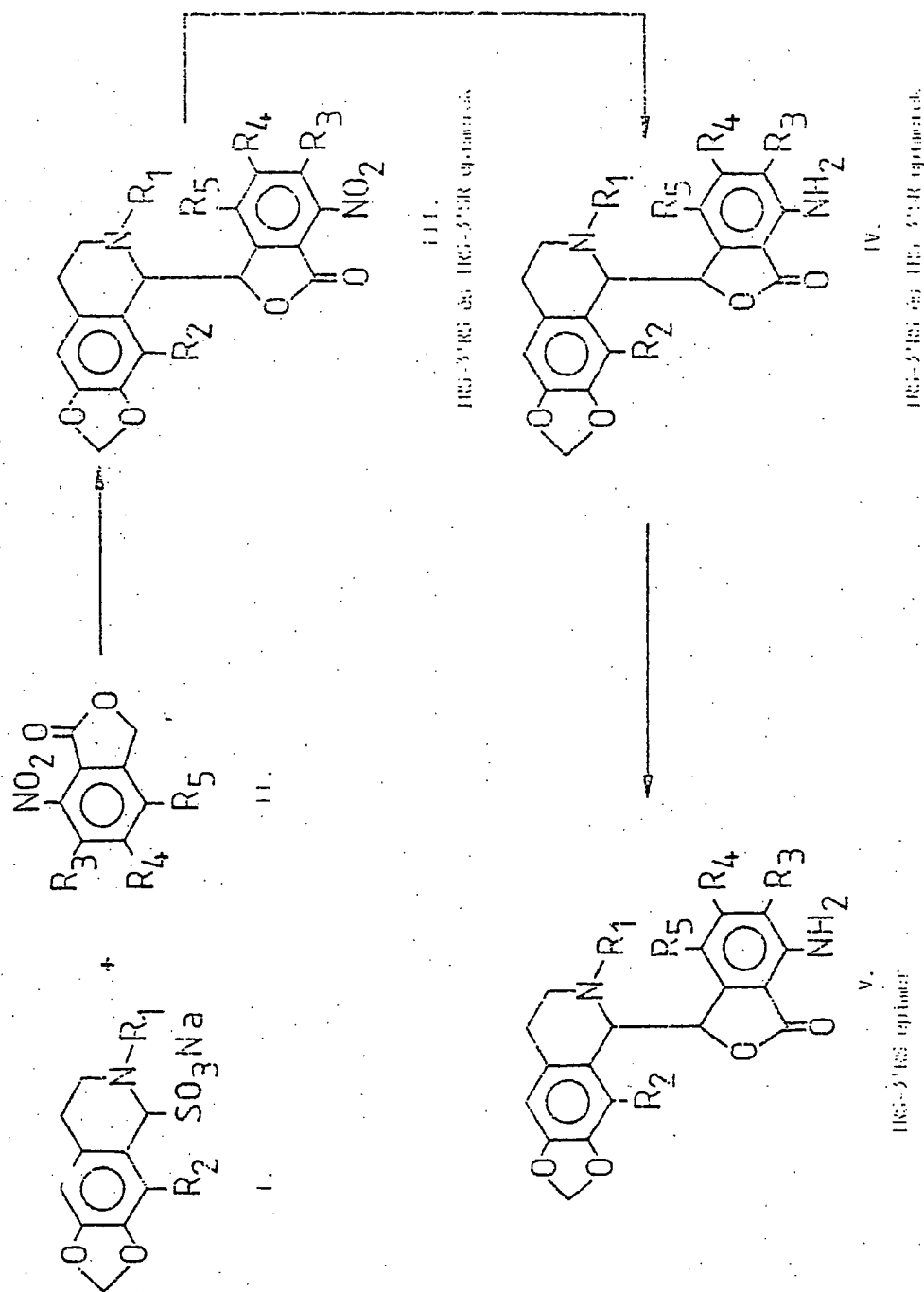
4. Az 1. igénypont szerinti a) redukciós eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a Raney-Ni-katalizátort a (III) általános képletű nitro-ftalid-izokinolinok tömegére vonatkoztatva 6–14, célszerűen 8–12%-nyi mennyiségben, a hidrazinhidráttal a (III) általános képletű nitro-ftalid-izokinolinokra vonatkoztatva 1:3,0–8,0, célszerűen 1:4,0–6,0 mólarányban alkalmazzuk.

5. Az 1. igénypont szerinti a) redukciós eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a redukciót 40–80 °C, célszerűen 50–70 °C hőmérsékleten végezzük.

6. Az 1. igénypont szerinti b) redukciós eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a redukciót palládiumszén katalizátor jelenlétében ammónium-formiáttal végezzük és az oldhatósági viszonyok javítására gyűrűs étereket alkalmazunk az alifás alkohol – célszerűen metanol – térfogatára vonatkoztatva 1:0,7–1,3 célszerűen 1:0,9–1,1 arányban.

7. Az 1. igénypont szerinti b) redukciós eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a palládium-szén-katalizátort a (III) általános képletű nitro-ftalid-izokinolin-származék tömegére vonatkoztatva 6–14, célszerűen 8–12%-nyi mennyiségben, az ammónium-formiátot a (III) általános képletű nitro-ftalid-izokinolin-származékokra vonatkoztatva 3–10-szeres, célszerűen 5–6-szoros mólfeleslegben alkalmazzuk.

8. Az 1. igénypont szerinti b) redukciós eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a redukciót 20–50 °C, célszerűen 30–40 °C hőmérsékleten végezzük.



[...]

The subject of the present invention is a novel process for preparing pharmacologically active aminophthalide isoquinolines and their salts.

Our invention pertains to the preparation of the aminophthalide isoquinolines according to general formula (V), in which  $R_1$  denotes a methyl or ethyl group,  $R_2$  a methoxy group,  $R_3 = R_4 = R_5$  = a methoxy or ethoxy group and  $R_3$ ,  $R_4$  and  $R_5$  are always identical. The process according to the present invention pertains to the preparation of the 1RS-3'RS epimers of the compounds according to general formula (V).

The present invention also pertains to the salts of the compounds according to general formula (V) with organic acids (such as HCl, HBr, HI,  $H_2SO_4$ ,  $HNO_3$ ,  $H_3PO_4$ ) and with organic acids (such as acetic acid, fumaric acid, citric acid, benzoic acid, tartaric acid, maleic acid, lactic acid). The aminophthalide isoquinoline derivatives according to general formula (V) and their salts are used in therapy as active ingredients of antiallergic preparations. Their action is based on the fact that they inhibit the enzyme histidine carboxylase, which catalyzes the histidine-histamine conversion [Arzneimittel-Forschung/Drug Res., Vol. 20 (10), 1490-1496 (1970); Arzneimittel-Forschung/Drug Res., Vol. 36 (5), 822-825 (1986).] More recent studies indicated the hepatoprotective activity of the aminophthalide isoquinolines [Yuasa, S. et al., *Nichyakurishi*, 1985, 85: 249; Umezu, K. et al., *Folia Pharmacol. Jap.*, 1985, 85: 185-192.]

#### Preparation of nitrophthalide isoquinolines:

The preparation of the nitrophthalide isoquinolines according to general formula (III) from trialkoxynitrophthalides according to general formula (II) by reacting with the compounds according to general formula (I) is a typical Robinson condensation. A reaction of this type was first carried out by Robinson and Hope [E. Hope and R. Robinson, *J. Chem. Soc.*, 105, 2085 (1914)], when they obtained  $\alpha$ -nitroscopine at a nearly quantitative yield in a study of the condensation of cotarnine and nitromeconin.

Both the 1RS-3'RS (A-mer) and the 1RS-3'SR (B-mer) epimers of the compound according to general formula (III) are formed in the course of the condensation.

The reaction is carried out, in general, in aliphatic alcohols, such as methyl alcohol, ethyl alcohol, propyl alcohol and butyl alcohol, at a temperature between 40°C and 80°C, the reaction time being 1-3 hours. The mixture of the A-mer and B-mer can be obtained at a good yield in 2 hours at 60°C in methyl alcohol (EP 152 090), and the yield can be increased by boiling the reaction mixture for 10 hours (EP 0 201 359) in ethyl alcohol, using  $Na_2SO_4$  as the dehydrating agent, and the preparation of the nitrophthalide isoquinolines was also achieved by boiling for 3 days under an  $N_2$  atmosphere (British Patent No. 873,935; German Offenlegungsschrift No. 1 206 909; French Patent No. 1,295,309, *Chem. Abstracts*, Vol. 57, 16576b). The reaction also takes place by heating the trialkoxynitrophthalides and the quaternary methiodides of the compound according to general formula (I) in methyl alcohol in the presence of  $K_2CO_3$  (EP 0 028 279).

The cotarnine or the corresponding isoquinoline derivative is used in the condensation



reaction at a 0.8-1.2-fold and preferably 0.9-1.0-fold molar ratio relative to the trialkoxynitrophthalides. The limits of the reaction are the following: Cotarnine decomposes at high temperature; the reaction rate is low at low temperature; and the percentage of the A-mer increases in the case of a longer reaction time, but the yield will be lower.

#### Preparation of aminophthalide isoquinolines:

The aminophthalide isoquinoline derivatives can be prepared from the nitrophthalide isoquinolines according to general formula (III) according to various reduction methods. The reduction can be carried out with  $\text{SnCl}_2 \cdot x \text{H}_2\text{O}$ /conc. HCl in acetic acid (British Patent No. 873,935; German Offenlegungsschrift No. 1 206 909; French Patent No. 1,295,309, *Chem. Abstracts*, Vol. 57, 16576b); in acetone with Sn/HCl at 35°C (EP 152 090; US 4 684 732; EP 0 201 359; JP 5 944 382); in methyl alcohol with  $\text{NaBH}_4$  in the presence of  $\text{CuSO}_4$  (EP 0 161 499); in a mixture of methyl alcohol and 1-N NaOH in the presence of  $\text{CuSO}_4$  with  $\text{NaBH}_4$  (JP 61 229 880); with metal borohydrides in methyl alcohol in the presence of derivatives of elements of columns Ib or VIII [of the Periodic Table - Tr.] (JP 61 233 685, *Chem. Abstracts*, Vol. 106, 84933z; JP 61 186 388, *Chem. Abstracts*, Vol. 106, 18521n; JP 61 152 686, *Chem. Abstracts*, Vol. 106, 18381s); with  $\text{NaBH}_2\text{S}_3$  or  $\text{LiBH}_4$  (JP 61 186 388, *Chem. Abstracts*, Vol. 106, 18521n); and by catalytic hydrogenation in ethyl alcohol with Raney Ni catalyst at 65°C and under a pressure of 10 bar.

#### Epimerization:

Its purpose is to obtain the pharmacologically active A-mer (V), which is useful to us, from the aminophthalide isoquinolines according to general formula (IV), which are mixtures of the A-mer and B-mer. By treating the mixture of the A-mer and B-mer in aliphatic alcohols with alkali hydroxides, the epimerization is complete in 2-20 hours. Methyl alcohol, ethyl alcohol, propyl alcohol or butyl alcohol are used as the aliphatic alcohols, and the epimerization is carried out, in general, with NaOH or KOH.

The alkali hydroxide is used in an amount of 2-5 wt.% relative to the aminophthalide isoquinolines (EP 0 161 499; EP 152 090; EP 0 201 359, JP 61 233 685, *Chem. Abstracts*, Vol. 106, 84933z; JP 61 229 880, *Chem. Abstracts*, Vol. 106, 84932y). The temperature of the reaction mixture is maintained between 50°C and 80°C. This should not be exceeded, because the decomposition reactions become predominant at higher temperatures. The aliphatic alcohol is used in a 3-20-fold quantity relative to the weight of the aminophthalide isoquinolines.

*Drawbacks of the prior-art methods:* An increase in the temperature to increase the rate of condensation also accelerates the decomposition of the starting substance, and the yield will therefore decrease, even though a higher temperature is favorable for the formation of the pharmacologically active A epimer. As a result of this effect, the yield decreases in terms of the total weight of the A epimer. The hitherto known reducing agents for the reduction step are expensive (boron compounds), and while the selection of the optimal temperature and solvent for the reduction with tin has been solved, this reduction is still slow. Another drawback of the reducing agents described so far is that they also contaminate the product with a metal residue which requires the purification of the product for their removal. The catalytic hydrogenation also introduces a metal impurity, which will have to be removed from the product in the course of utilization. The reduction with native hydrogen is not selective, which reduces the yield.

Even though the catalytic hydrogenation is selective, it takes place under a pressure of 10 bar and at 85°C.

The process according to the present invention is based on the discovery that sodium hydrocotarnine 1-sulfonate or the sodium sulfonate of the corresponding isoquinoline derivative can be subjected directly to condensation reaction with the trialkoxynitrophthalides. Cotarnine is purified on an industrial scale via the sodium hydrocotarnine 1-sulfonate [Beke, Dénes, Martosné Bárczai, Marietta: *Magyar Kémiai Folyóirat*, Vol. 62 (5), 159-162 (1956)]. Cotarnine is also stored in the form of this salt, thus avoiding the decomposition of the cotarnine base. The condensation reaction is carried out in aliphatic alcohols at a temperature between 50°C and 100°C, preferably at a temperature between 70°C and 80°C. The suitable aliphatic alcohols are methyl alcohol, ethyl alcohol, propyl alcohol, and butyl alcohol. The reaction is carried out in the presence of an alkali metal carbonate, such as  $K_2CO_3$  or  $Na_2CO_3$ .

The molar ratio of trialkoxynitrophthalide to sodium hydrocotarnine 1-sulfonate is 1:0.8-1.2 and preferably 1:0.9-1.00.

The aliphatic alcohol is used in a 15-20-fold and preferably 20-25-fold quantity relative to the weight of the sodium hydrocotarnine 1-sulfonate.

We solved the preparation of the aminophthalide isoquinolines according to general formula (IV) from the nitrophthalide isoquinolines according to general formula (III) with hydrazine hydrate in aliphatic alcohols in the presence of Raney Ni catalyst, or with ammonium formate in aliphatic alcohols in the presence of Pd/C catalyst. We used a cyclic ether in the latter case to improve the solubility conditions. The advantage of these two reduction methods compared with the methods used conventionally is that metal impurities, which occur with the majority of the above-described methods, are not present in the product. Another advantage of the process according to the present invention is that the reduction takes place in a very short time: In 15-20 minutes with the Raney Ni-hydrazine hydrate method and in 1 hour with the Pd/C-ammonium formate method.

The epimerization may be carried out by the conventional alkaline treatment after both the condensation and the reduction.

The present invention will be illustrated below by examples without limiting it to the example.

The melting points were determined in a Koffler apparatus, and the data are uncorrected. The purity of the compounds was checked by thin-layer chromatography. Merck 5554 silica gel 60 F<sub>254</sub> films were used for the analyses. Solvent system: Benzene-methyl alcohol 8:2; chloroform-methyl alcohol 9:1; chloroform-acetone-diethylamine 5:4:1 (v/v). The PMR [paramagnetic resonance - Tr.] recordings were performed on a BRUKER W200SY 200-MHz instrument. The chemical shifts are stated in ppm units. The mass spectra were recorded on a VG-7035 (GC-MS-DS) instrument according to the electron impact ionization method. The relative intensities are shown in parentheses after the mass numbers.

[...]

**8. Epimerization of 2-methyl-6,7-methylenedioxy-8-methoxy-1-[4,5,6-triethoxy-7-nitrophthalidyl-(3)]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (1RS-3'SR)**

A mixture of 3.9 g of 2-methyl-6,7-methylenedioxy-8-methoxy-1-[4,5,6-triethoxy-7-nitrophthalidyl-(3)]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline [1RS-3'SR; mp. 147-150°C; Rf = 0.29 in benzene-methyl alcohol 8:2 (v/v)], 0.90 g of NaOH and 40 mL of methyl alcohol is stirred for 6 hours at 60°C. The mixture is cooled, filtered, and 3.7 g (94%) of product, which is the 1RS-3'RS epimer, are obtained. Mp.: 146-149°C, Rf = 0.66 [in benzene-methyl alcohol 8:2 (v/v)]

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.3-1.5 m (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>O-; 9H);

\

2.08 s (N-CH<sub>3</sub>; 3H); 2.3-3.1 m (-CH<sub>2</sub>- at position 3,4; 4H); 4.10 s (-OCH<sub>3</sub>, 3H);

/

4.1-4.4 m (-CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>O-; 6H); 4.53 d (1-CH-; 1H); 5.66 d (3-CH-; 1H); 5.66 dd

||

(-OCH<sub>2</sub>O-; 2H); 6.32 s (5-CH-; 1H).

||

MS (EI-70 eV) m/e 530 (M<sup>+</sup>; 3); 220 (100).

**9. Epimerization of 2-Methyl-6,7-methylenedioxy-8-methoxy-1-[4,5,6-triethoxy-7-aminophthalidyl-(3)]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (1RS-3'SR)**

A mixture of 1.86 g of 2-methyl-6,7-methylenedioxy-8-methoxy-1-[4,5,6-triethoxy-7-aminophthalidyl-(3)]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline [1RS-3'SR; mp.: 96-97°C; CRf = 0.35 in benzene-methyl alcohol 8:2 (v/v)], 0.45 g of NaOH and 20 mL of methyl alcohol is stirred for 8 hours at 60°C. The mixture is cooled and filtered.

Mp.: 184-185°C; Rf = 0.62 (in benzene-methyl alcohol 8:2 v/v). The product obtained is 1.69 g (90%) of 1RS-3'RS epimer.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.30-1.50 m (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>O-; 9H);

\

2.3-3.1 m (-CH<sub>2</sub> at position 3,4; 4H); 2.15 s (NCH<sub>3</sub>; 3H); 3.9-4.3 m

/

(CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>O-; 6H); 4.05 (-OCH<sub>3</sub>-; 3H); 4.54 d (1-CH; 1H); 5.58 d (3-CH; 1H);

||

5.82 dd (-OCH<sub>2</sub>O-; 2H); 5.05 s (-NH<sub>2</sub>; 2H).

MS (EI-70 eV) m/e 500 (M<sup>+</sup>; 2); 220 (100).

[...]